

Praktyczne aspekty interakcji leków w farmakoterapii otolaryngologicznej, czyli 7 grzechów głównych leczenia farmakologicznego w praktyce lekarza otolaryngologa

Practical aspects of drug interactions in the pharmacotherapy in otolaryngology, or the seven cardinal sins of pharmacological treatment in otolaryngological practice

Jarosław Woron^{1,2,4}, Barbara Lorkowska-Zawicka³, Elżbieta Dobrowolska⁴, Wojciech Serednicki⁴

¹Department of Clinical Pharmacology, Chair of Pharmacology, Faculty of Medicine of the Jagiellonian University Medical College in Kraków

²University Centre for the Monitoring and Study of Adverse Drug Reactions in Kraków

³Faculty of Medicine of the Jagiellonian University Medical College in Kraków

⁴Interdisciplinary Intensive Therapy Clinic, Jagiellonian University Medical College in Kraków

Article history: Received: 07.06.2016 Accepted: 25.06.2016 Published: 10.07.2016

STRESZCZENIE: Interakcje leków stanowią coraz większy problem w praktyce otolaryngologicznej. Stosowanie leków u pacjentów stosujących politerapię generuje ryzyko niekorzystnych interakcji leków, co wymaga specjalistycznej wiedzy w tym zakresie oraz aktywnej prewencji. Na podstawie analizy kart zleceń zidentyfikowano oraz omówiono najczęstsze interakcje z jakimi spotyka się lekarz otolaryngolog.

SŁOWA KLUCZOWE: otolaryngologia, farmakoterapia, interakcje leków

ABSTRACT: Summary Drug interactions are a growing problem in the practice of otolaryngology. The use of drugs in patients treated with polypharmacy generates the risk of adverse drug interactions which requires specialized knowledge and active prevention. The most common interactions encountered by ENT physicians are identified on the basis of the analysis of medical order sheets and discussed in the article.

KEYWORDS: otolaryngology, pharmacotherapy, drug interactions

Współczesna farmakoterapia oparta jest na stosowaniu politerapii, która powinna prowadzić do poprawy skuteczności leczenia przy równoczesnym zmniejszeniu ryzyka występowania działań niepożądanych. W praktyce otolaryngologicznej nie-

rzadko spotyka się skojarzenia leków, które – z uwagi na interakcje, jakie zachodzą pomiędzy jednocześnie stosowanymi preparatami – prowadzą do ich występowania. W praktyce mało jest analiz, które omawiają ten także istotny problem kliniczny.

W pracy dokonano merytorycznej analizy połączeń leków, które były u pacjentów zlecane jednocześnie. Warto pamiętać, że lekarz laryngolog, stosując farmakoterapię, musi zapoznać się z leczeniem prowadzonym z powodu chorób współistniejących. Zawsze należy więc uwzględnić fakt, że przepisywane leki mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z tymi już stosowanymi. Dodatkowo – leki stosowane w schorzeniach uszu, nosa, gardła i krtani także nie powinny także pomiędzy sobą indukować koincydencji, których konsekwencją może być wystąpienie działań niepożądanych [1, 2, 3].

Analizie poddano 500 kart zleceń farmakoterapii zarówno w lecznictwie ambulatoryjnym, jak i szpitalnym, które zostały wystawione przez lekarzy otolaryngologów. W trakcie analizy poszukiwano skojarzeń leków, które z uwagi na swoje profile: farmakokinetyczny i działania farmakodynamicznego, charakteryzują się ryzykiem występowania interakcji mogących w swojej konsekwencji prowadzić do pogorszenia skuteczności leczenia oraz wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Skojarzenia takie na 500 analizowanych preskrypcji zidentyfikowano aż w 275 przypadkach, czyli w 55%. Na tej podstawie sporządziliśmy listę siedmiu najczęściej popełnianych grzechów w farmakoterapii otolaryngologicznej.

GRZECH 1 – INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH

W grupie leków przeciwhistaminowych – z praktycznego punktu widzenia – największe znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne zachodzące na etapie metabolizmu, który dokonuje się przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Stąd bardzo istotne jest, aby przy wyborze leku z tej grupy, uwzględniać kryterium braku metabolizmu za pośrednictwem tego cytochromu. Waga tego kryterium została doceniona przez gremia formułujące zalecenia, dotyczące zarówno leczenia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN)[ARIA 2010], jak i pokrzywką [EAACI 2013], gdzie brak metabolizmu poprzez cytochrom P450 (1CYP450) jest wymieniany jako ważny przy wyborze leku .

Przy wyborze leku przeciwhistaminowego warto kierować się potencjalnym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy antyhistaminikami a innymi lekami, które równocześnie przyjmuje pacjent. To ryzyko niewątpliwie rośnie, gdy stosowany lek przeciwhistaminowy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym i ich klinicznym konsekwencjom, oraz jednocześnie uniknąć konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać leki, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450. Podkreślają to także przytaczane wcześniej zalecenia. **Można**

wręcz powiedzieć, że ryzyko interakcji w politerapii jest najistotniejszym kryterium wyboru leku przeciwhistaminowego. Choroby alergiczne i astma oskrzelowa są wśród schorzeń o charakterze przewlekłym tą grupą, która szczególnie zwiększa ryzyko polipragmazji (sytuacja, w której chory przyjmuje więcej niż kilka leków jednocześnie). **W dostępnych badaniach farmakoepidemiologicznych wykazano, że ryzyko nadmiernej politerapii wzrasta 4,5-krotnie u osób z chorobami alergicznymi.** Także w innych obserwacjach zagrożenie politerapią było szczególnie duże przy leczeniu chorób układu krążenia, leczeniu przeciwbólowym oraz w przypadku terapii chorób alergicznych. Na zwiększenie zagrożenia politerapią znacząco wpływa model wielospecjalistycznego leczenia. Im więcej lekarzy uczestniczących w procesie terapeutycznym, tym większe ryzyko polipragmazji, która najczęściej wynika z braku koordynacji zalecanych preparatów, a szczególnie braku koordynacji farmakoterapii w ramach opieki lekarza rodzinnego nad pacjentem lub w ramach sprawowanej opieki farmaceutycznej. Zjawisko polipragmazji nasila także tzw. kaskada przepisywania opisywana w piśmiennictwie już od końca lat 90. XX w. Kaskada pojawia się w sytuacji, gdy objaw niepożądany stosowanego leczenia jest traktowany jako oznaka nowego schorzenia i wiąże się z wprowadzeniem kolejnego preparatu farmakologicznego. Nierzadko dzieje się tak w przypadku działań niepożądanych indukowanych przez leki przeciwhistaminowe. W wielu wypadkach obserwuje się też niedobór wiedzy u pracowników służby zdrowia na temat interakcji leków [2]. Warto zatem przyjrzeć się różnicom w indukowaniu interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami u pacjentów, którzy równocześnie przyjmują leki przeciwhistaminowe. W praktyce otolaryngologicznej z interakcjami leków mamy najczęściej do czynienia podczas stosowania loratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny.

Loratadyna w wyniku efektu pierwszego przejścia, któremu lek podlega w znacznym stopniu, tworzy aktywny metabolit – dekarboetoksyloratadynę (DEL). Pokarm opóźnia wchłanianie leku. Z objawów niepożądanych mogą wystąpić: suchość w jamie ustnej, wypadanie włosów, zaburzenia funkcji wątroby, reakcje alergiczne, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca oraz sedacja, która może mieć większe nasilenie niż w przypadku desloratadyny.

Lek jest metabolizowany przy udziale CYP 3A4 i CYP 2D6, co powoduje realne ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z lekami będącymi inhibitorami CYP3A4 (azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna, sok grejpfrutowy). Konsekwencjami tych interakcji może być wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Istnieje też ryzyko interakcji z lekami będącymi inhibitorami CYP 2D6, co ma szczególne znaczenie u osób będących wol-

nymi metabolizerami CYP 2D6, których w populacji kaukaskiej jest 7–10% [1, 8].

Warto pamiętać, że u pacjentów ze znacznym ryzykiem interakcji warto zastanowić się nad zamianą loratadyny na desloratadynę. W przypadku stosowania desloratadyny dotychczas nie stwierdzono interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, a ryzyko interakcji farmakokinetycznych określa się jako nieznaczne. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów stosujących polifarmakoterapię.

Cetyryzyna jest aktywnym metabolitem hydroksyzyny, powstającym w reakcji oksydacji. Penetracja cetyryzyny do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest mniejsza niż hydroksyzyny, jednak efekt sedacyjny leku jest wyraźny w porównaniu do innych leków przeciwhistaminowych II generacji. Lek charakteryzuje się niewielkim powinowactwem do receptorów muskarynowych, co sprawia, że u części pacjentów przyjmujących cetyryzynę występują objawy antycholinergiczne, zwłaszcza pod postacią suchości w jamie ustnej. Lek ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po ok. 30 minutach. Efekt kliniczny leku pojawia się również po ok. 30 minutach i trwa do 24 godzin, okres półtrwania wynosi ok. 7,5 godziny. Cetyryzyna w 93% wiąże się z białkami krwi, 70% leku wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej (wydalanie jest opóźnione w przypadku niewydolności nerek).

Teofilina zmniejsza nieznacznie klirens cetyryzyny. Należy zachować ostrożność podczas równoległego stosowania leków hamujących czynność OUN. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z erytromycyną, pseudoefedryną, azytromycyną, ketokonazolem, cymetydyną, diazepamem czy glipizydem. Rytonawir zwiększa ekspozycję na cetyryzynę. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z alkoholem, jednak należy unikać jego spożywania podczas stosowania cetyryzyny ze względu na możliwość nasilenia objawów niepożądanych ze strony OUN [1, 8].

Lewocetyryzyna (enancjomer (R) cetyryzyny) posiada dwukrotnie silniejsze powinowactwo do receptora histaminowego typu 1 (H_1) w stosunku do cetyryzyny, stąd można stosować dawkę 5 mg, co z kolei wpływa na zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych, takich jak sedacja czy objawy antycholinergiczne. Parametry farmakokinetyczne lewocetyryzyny są podobne do cetyryzyny. Lewocetyryzyna jest eliminowana przez nerki w ok. 85%, natomiast pozostała część przyjętego leku wydalana jest z kałem. Zarówno cetyryzyna jak i lewocetyryzyna mogą nasilać depresyjny efekt innych, równocześnie stosowanych leków (uspokajające, nasenne, przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, przeciwpyschotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe). Obydwa leki mogą upośledzać zdolność do

prowadzenia pojazdów oraz wykonywania czynności złożonych. Nie przeprowadzono badań interakcji lewocetyryzyny; dostępne wyniki badań dotyczą jej postaci racemicznej. Podczas jednoczesnego stosowania z teofiliną obserwuje się niewielkie (o 16%) zmniejszenie klirensu cetyryzyny. Podawanie lewocetyryzyny nie zmienia dostępności biologicznej i działania teofiliny. Przyjmowanie lewocetyryzyny równocześnie z alkoholem lub innymi lekami hamującymi czynność OUN może wpływać na funkcje OUN, choć racemiczna cetyryzyna nie nasila działania alkoholu.

Należy pamiętać, że leków przeciwhistaminowych nie powinno się łączyć z fenspirydem z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności tych ze strony OUN. Nie ma także dowodów, że jednoczesne stosowanie skojarzenia leków przeciwhistaminowych działa lepiej niż monoterapia, natomiast na pewno zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych.

W grupie leków przeciwhistaminowych najmniejsze ryzyko interakcji farmakokinetycznych występuje podczas stosowania **bilastyny**.

GRZECH 2 – INTERAKCJE LEKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH

Leki przeciwbakteryjne są jednymi z najczęściej stosowanych leków w praktyce lekarza otolaryngologa. Po to, aby mogły skutecznie działać ich stężenie, a także czas, w jakim ono się utrzymuje w kompartmentcie objętym zakażeniem, musi być na odpowiednim poziomie. Skuteczność leków przeciwbakteryjnych może się zmieniać jeżeli pacjent przyjmuje jednocześnie inne preparaty lecznicze lub przyjmuje leki przeciwbakteryjne w nieodpowiednim czasie w stosunku do niektórych posiłków.

Interakcje antybiotyków beta-laktamowych

Antybiotyki z grupy beta-laktamów mogą zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty. Dotyczy to szczególnie pochodnych penicyliny. Podczas jednoczesnego stosowania aminopenicylin oraz allopurinolu zwiększa się ryzyko wystąpienia zmian skórnych („wysypki”), które nie powinny być traktowane jako reakcja nadwrażliwości na beta-laktamy.

Podczas stosowania antybiotyków cefalosporynowych, szczególnie III generacji, może, dochodzić do nasilenia nefrotoksyczności aminoglikozydów oraz diuretyków pętlowych, o czym należy pamiętać w przypadku konieczności łącznego podawania tych leków [1, 2].

U pacjentów przyjmujących cefaklor, cefuroksym i cefpodoxym nie należy stosować leków z grupy *antacida* z uwagi na ryzyko zmniejszenia wchłaniania antybiotyków z przewodu pokarmowego.

Podczas doustnego podawania aksetylu cefuroksymu należy unikać podawania leków zwiększających pH w żołądku, ponieważ może to zmniejszyć wchłanianie antybiotyku z przewodu pokarmowego. Interakcja ta dotyczy zarówno H₂-blokerów, jak i inhibitorów pompy protonowej.

Antybiotyki beta-laktamowe mogą zmniejszać skuteczność doustnej hormonalnej antykoncepcji. Podczas stosowania tych antybiotyków, jak i 7 dni po zakończeniu ich przyjmowania, zaleca się wprowadzenie dodatkowych metod antykoncepcji.

W trakcie leczenia cefalosporinami należy unikać spożywania alkoholu.

Antybiotyki aminoglikozydowe

Podczas stosowania aminoglikozydów należy unikać jednoczesnego podawania innych preparatów zwiększających ich nefrotoksyczność, a w szczególności diuretyków pętlowych i pochodnych platyny. Należy także wystrzegać się zakwaszania moczu (witamina C, żurawina) z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności tej grupy leków.

Klindamycyna

Klindamycyna może ograniczać skuteczność doustnej hormonalnej antykoncepcji. Podczas stosowania tego leku nie należy spożywać napojów alkoholowych.

Interakcje makrolidów i azalidów

Podczas stosowania makrolidów, a w szczególności erytromycyny, dawercyny oraz klarytromycyny musimy pamiętać o znacznym ryzyku interakcji farmakokinetycznych związanych z ich wpływem na izoenzymy cytochromu P450. Wymienione makrolidy są aktywnie metabolizowane głównie przez izoenzym CYP3A4. W tabeli 1 zebrano najważniejsze leki metabolizujące i hamujące aktywność CYP3A4, wchodzące w interakcje z opisanymi makrolidami.

Jednoczesne podawanie makrolidów z inhibitorami CYP3A4 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych makrolidów. Niewielkie ryzyko interakcji farmakokinetycznych jest związane ze stosowaniem roksytromycyny, spiramycyny oraz azytromycyny.

Tab. I. Najważniejsze leki metabolizowane przez CYP3A4 oraz hamujące aktywność CYP3A4.

LEKI METABOLIZOWANE PRZEZ CYP3A4	LEKI HAMUJĄCE AKTYWNOŚĆ CYP3A4
Amitryptylina	Fluoksetyna
Fluoksetyna	Sertralina
Mirtazapina	Ketokonazol
Trazodon	Itrakonazol
Haloperidol	Cizapryd
Diazepam	Diltiazem
Alprazolam	Werapamil
Zaleplon	Kwas walproinowy
Zolpidem	Sok grejpfrutowy
Fentanyl	
Tramadol	
Azytromycyna	
Amiodaron	
Nifedypina	
Simwastatyna i atorwastatyna	
Loratadyna	
Omeprazol i lansoprazol	
Etynyloestradiol	
Sildenafil	

Tab. II. Interakcje leków przeciwbakteryjnych z pokarmami.

LEK PRZECIWBAKTERYJNY	STOSOWANIE ANTIBIOTYKU W STOSUNKU DO CZASU SPOŻYCIA POŚLĘKU
Amoksylicyna	Można podawać zarówno na czczo, jak i po posiłkach.
Fenoksymetylo-penicylina	Stosować godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
Kloksacylina	Przyjmować godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.
Cefaklor	W przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu należy stosować je na czczo, natomiast w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu – z pokarmem.
Ceftibuten	Należy podawać 2 godziny przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku.
Cefuroksym aksetyl	Przyjmować z posiłkiem.
Tetracykliny	Powinny być podawane z pokarmem z uwagi na ich drażniący wpływ na przewód pokarmowy. Podczas ich stosowania nie należy podawać posiłków bogatych w wapń.
Azytromycyna	Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez, natomiast kapsułki zaleca się podawać na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.
Erytromycyna	Może być przyjmowana zarówno na czczo, jak i po posiłku.
Klarytromycyna	Można ją przyjmować niezależnie od posiłków.
Roksytromycyna	Przyjmować przed posiłkami.
Spiramycyna	Przyjmować na czczo.
Klindamycyna	Można ją stosować niezależnie od posiłku.
Ciprofloksacyna	Stosować w czasie posiłku lub po nim, nie popijając mlekiem ani jogurtem z uwagi na zmniejszenie wchłaniania z przewodu pokarmowego.
Lewofloksacyna	Nie należy jej przyjmować z posiłkami zawierającymi wapń.
Moksifloksacyna	Może być przyjmowana niezależnie od posiłków.
Kotrimoksazol	Przyjmować podczas posiłku lub zaraz po nim.
Metronidazol	Przyjmować godzinę przed lub 2 godziny po posiłku, podczas stosowania leku unikać pokarmów bogatobiałkowych.

W szczególności klarytromycyna ma zdolność do wydłużania odstępu QT w zapisie EKG. Ryzyko to jest spotęgowane, gdy równocześnie z makrolidami podaje się inne leki – mogące podobnie jak makrolidy – wydłużać odstęp QT. Dotyczy to w szczególności preparatów przeciwaritmicznych, cizaprydu, leków przeciwpsychotycznych (szczególnie klasycznych) oraz leków, które mogą indukować hipokaliemię (diuretyki pętlowe, glikokortykosteroidy stosowane systemowo, leki przeczyszczające) [1, 2].

Od niedawna wiadomo, że stosowanie azytromycyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Azytromycynę należy zatem ostrożnie podawać u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń rytmu serca oraz przyjmujących leki, które mogą wykazywać potencjał proarytmiczny.

Makrolidy zwiększają biodostępność digoksyny z przewodu pokarmowego, natomiast leki z grupy *antacida* zmniejszają biodostępność makrolidów z przewodu pokarmowego. Należy unikać jednoczesnego podawania klarytromycyny z antagonistami wapnia z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lerkandypina) z uwagi na znaczne ryzyko wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek.

Interakcje fluorochinolonów z innymi równocześnie stosowanymi lekami

Ciprofloksacyna podczas jednoczesnego podawania z teofiliną może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nasilać toksycznych teofiliny. Potęguje działanie antykoagulacyjne warfaryny. Podczas łącznego stosowania fluorochinolonów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, nasila się ryzyko wystąpienia drgawek. Fluorochinolony wydłużają okres półtrwania diazepam oraz klorazepatu. W takich sytuacjach należy zmniejszyć częstotliwość stosowania wymienionych benzodiazepin. Ciprofloksacyna może nasilać toksyczność metotreksatu. Fluorochinolony zmniejszają skuteczność doustnej hormonalnej antykoncepcji. Z kolei norfloksacyna nasila efekt przeciwwkrzepowy pochodnych kumaryny, a także działa antagonistycznie w stosunku do nitrofurantoiny i furazydyny, stąd nie należy jednocześnie stosować tych leków. Leki z grupy *antacida* zmniejszają biodostępność fluorochinolonów z przewodu pokarmowego [1, 2].

Interakcje leków przeciwbakteryjnych z probiotykami

Doustnie stosowane leki przeciwbakteryjne mogą ograniczać skuteczność probiotyków. Jednocześnie z antybiotykiem można przyjmować probiotyki zawierające w swoim składzie *Saccharomyces boulardii*, ponieważ nie są one wrażliwe na działanie

leków przeciwbakteryjnych. Jeżeli natomiast stosujemy jako probiotyki bakterie kwasu mlekowego to preparaty te należy podawać nie wcześniej niż 2 godziny po doustnym przyjęciu antybiotyku. Czas ten może być jeszcze dłuższy jeżeli w terapii stosuje się postaci leku o przedłużonym uwalnianiu.

Interakcje z suplementami diety

Podczas stosowania aminoglikozydów zwiększa się wydalanie magnezu przez nerki. Z kolei podczas podawania fluorochinolonów oraz tetracyklin zaleca się unikania jednoczesnego podawania suplementów zawierających w swoim składzie wapń, magnez, żelazo i cynk z uwagi na hamowanie wchłaniania antybiotyków z przewodu pokarmowego. W przypadku stosowania trimetoprimu zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego w dobowej dawce 0,4–1 mg.

Interakcje antybiotyków z pokarmami

W tabeli 2 zebrano informacje dotyczące przyjmowania leków przeciwbakteryjnych w powiązaniu z przyjmowaniem posiłków.

GRZECH 3 – INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU ZAWROTÓW GŁOWY, SZUMÓW USZNYCH ORAZ ZABURZEŃ KRĄŻENIA MÓZGOWEGO

W zaburzeniach krążenia obwodowego, w tym w zawrotach głowy i szumach usznych, stosowane są leki, które z uwagi na swój mechanizm działania farmakodynamicznego, jak i profil farmakokinetyczny, mogą powodować istotne klinicznie interakcje. Należy pamiętać, że nicergolina i winpocetyna często pojawiają się w rankingach działań niepożądanych, których źródłem są właśnie interakcje [2, 4, 5, 6]. Dla nicergoliny na stronie polskiego Urzędu Rejestracji dostępny jest komunikat bezpieczeństwa, który uwrażliwia na potencjalne działania niepożądane, czynniki ich ryzyka oraz niekorzystne interakcje, które mogą zmniejszyć bezpieczeństwo jej stosowania.

Interakcje nicergoliny

Nicergolina może nasilać działanie leków stosowanych w terapii nadciśnienia, przeciwpłytkowych, przeciwwkrzepowych, znacznie zwiększając ryzyko krwawień oraz tych wpływających na metabolizm kwasu moczowego (allopurinolu). Możliwe jest wystąpienie interakcji z preparatami metabolizowanymi przez CYP 450 2D6, co dotyczy w szczególności metoprololu, propafenonu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a także tramadolu i dekstrometorfanu. Działanie wymienionych leków może zostać nasilone. Spożywanie al-

koholu podczas stosowania nicergoliny może nasilić działania niepożądane ze strony OUN. Podczas zażywania z antagonistami wapnia – amlodypiną, nitrendypiną, felodypiną, lerkanidypiną – znacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia hipotonii, co w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, może sprzyjać upadkom.

Interakcje winpocetyny

Winpocetyna nasila działanie hipotensyjne alfa 1-adrenolityków, alfa-metylodopy oraz leków wazodilatacyjnych. Ostrożność należy zachować w przypadku łącznego podawania z antagonistami wapnia. W przypadku działania synergicznego z innymi lekami wazodilatacyjnymi zwiększa się ryzyko wystąpienia „zespołu podkradania” związanego ze specyfiką działania winpocetyny na przepływ mózgowy. Konsekwencją tego jest, wystąpienie zawrotów głowy i upadków, szczególnie jest to istotny problem w populacji pacjentów geriatrycznych. Należy zachować ostrożność, stosując równolegle leki działające na OUN (benzodiazepiny, hydroksyzynę, neuroleptyki fenotiazynowe, sedatywne leki przeciwdepresyjne), leki przeciwaritmiczne, przeciwnadciśnieniowe i przeciwzkrzepowe. Preparaty podnoszące pH w żołądku mogą zmniejszać wchłanianie leku [6, 7].

Interakcje betahistyny

Ponieważ betahistyna jest analogiem histaminy, możliwe są interakcje z innymi preparatami przeciwhistaminowymi. Dlatego w praktyce nie zaleca się kojarzenia tych leków. Dotyczy to w szczególności leków przeciwhistaminowych, które w znacznym stopniu penetrują przez barierę krew-mózg. Silne działanie przeciwhistaminowe ośrodkowe ma także tietloperazyna (Torecan), co powinno zostać uwzględnione w przypadku pacjentów z zawrotami głowy. Inhibitory MAO (w tym selektywne MAO-B, np. selegilina) mogą hamować metabolizm betahistyny.

Interakcje produktów leczniczych i suplementów diety zawierających wyciągi z Ginkgo biloba – Miłorząb japoński

Preparatów zawierających wyciągi z miłorzębu japońskiego nie powinny przyjmować osoby leczone lekami przeciwkrwotocznymi (kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopiryny, tikagrelor, cilostazol), doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi (acenokumarol, warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, apiksaban), a także heparyną. W praktyce obserwuje się rosnącą liczbę powikłań krwotocznych, w tym także do OUN, które są konsekwencją opisanych interakcji. W przypadku stosowania NLPZ i miłorzębu japońskiego zwiększa się ryzyko występowania krwawień zarówno z górnego, jak i dolnego odcinka przewo-

Tab. III. Leki będące substratami dla P-gp, które wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z wyciągami z miłorzębu japońskiego.

amitryptylina
ciprofloksacyna
cyklosporyna
digoksyna
docetaksel
doksorubicyna
L-DOPA
losartan
ondansetron
tenipozyd
winkrystyna
winblastyna

du pokarmowego. Warto pamiętać, że preparaty z miłorzębu mogą przyspieszać metabolizm omeprazolu i esomeprazolu, głównie w mechanizmie indukcji CYP2C19, co w następstwie prowadzi do zmniejszenia ich skuteczności klinicznej. Podczas stosowania razem z blokerami kanałów wapniowych (amlodypiną, felodypiną, diltiazemem) dochodzi do wzrostu ryzyka wystąpienia hipotonii, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku. W literaturze opisane są również pojedyncze przypadki śpiączki przy łącznym stosowaniu z trazodone, oraz priapizmu u pacjentów przyjmujących risperidon. Miłorząb japoński zmniejsza stężenie i skuteczność walproinianów. Może także ograniczać działanie przeciwłękowe i nasenne benzodiazepin oraz skuteczność hipotensyjną diuretyków tiazydowych oraz tiazydopodobnych.

Miłorząb japoński jest inhibitorem P-gp, dlatego nie należy go podawać z lekami takimi jak dabigatran i rywaroksaban. Inne leki, które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje na poziomie P-gp z preparatami miłorzębu japońskiego, wymieniono w tabeli 3.

GRZECH 4 – INTERAKCJE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW STOSOWANYCH SYSTEMOWO

Interakcje hydrokortyzonu

Hydrokortyzon osłabia działanie leków przeciwzkrzepowych i przeciwcukrzycowych. Nasila utratę potasu, szczególnie w skojarzeniu z diuretykami pętlowymi. Jednoczesne stosowanie hydrokortyzonu z NLPZ powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, efedryna, oraz w mniejszym stopniu pseudoefedryna, osłabiają działanie hydrokortyzonu.

Interakcje prednizonu

W przypadku równoczesnego stosowania prednizonu z fenobarbitem, fenytoiną, ryfampicyną, a także efedryną i pseudoefedryną może dochodzić do osłabienia działania farmakologicznego leku. Z kolei nasilenie efektu działania prednizonu obserwujemy podczas jego łącznego stosowania z estrogenami oraz doustnymi dwuskładnikowymi środkami antykoncepcyjnymi. Stosowany razem z diuretykami (głównie pętlowymi) zwiększa utratę potasu, co jest szczególnie istotne u pacjentów, którzy przyjmują równocześnie glikozydy nasercowe z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Prednizon hamuje działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, głównie acenokumarolu i warfaryny, dlatego u pacjentów stosujących te preparaty wskazana jest modyfikacja dawkowania. Prednizon może nasilać działania niepożądane NLPZ, głównie w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Interakcje metyloprednizolonu

Metyloprednizolon można stosować w skojarzeniu z chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, a w leczeniu chorób nowotworowych – z lekami alkilującymi, antymetabolitami i alkaloidami barwinka. Jednoczesne stosowanie metyloprednizolonu i cyklosporyny powoduje wzajemne hamowanie ich metabolizmu; to z kolei zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek. Podobnie jak w przypadku prednizonu, należy ostrożnie stosować w skojarzeniu z NLPZ z uwagi na zwiększone ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Glikokortykosteroidy mogą zwiększać klirens nerkowy salicylanów. Należy bezwzględnie zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego i glikokortykosteroidów u chorych z hipoprotrombinemią. Inhibitory CYP3A4 (makrolidy – erytromycyna, klarytromycyna, azolowe środki przeciwgrzybiczne – itraconazol), a także pochodne 1,4 dihydropirydyny z grupy inhibitorów kanałów wapniowych mogą zmniejszać metabolizm kortykosteroidów i dlatego należy odpowiednio zredukować dawkę. Leki indukujące enzymy wątrobowe takie jak fenobarbital, ryfampicyna, fenylbutazon, fenytoina oraz karbamazepina mogą nasilać metabolizm i zmniejszać skuteczność kliniczną metyloprednizolonu. Jak już wspomniano GKS mogą zmieniać reakcję na leki przeciwkrzepliwe, dlatego należy monitorować parametry układu krzepnięcia. GKS zwiększają zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki przeciw cukrzycowe. Stosowanie metyloprednizolonu jednoczesowo z diuretykami tiazydowymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii i nietolerancji glukozy. U osób leczonych kortykosteroidami w dawkach immunosupresyjnych nie powinno się stosować szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy; można stosować szczepionki inaktywowane lub wytworzone metodami inżynierii genetycznej, jednak od-

powiedź na nie może być osłabiona lub nie wystąpić w ogóle. Jednoczesne stosowanie metyloprednizolonu z fluorochinolonami zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgien oraz przerwania ścięgna Achillesa. Równoczesne podawanie inhibitorów cholinesterazy (np. neostygminy, pirydostygminy) może wywołać przełom miasteniczny. Poprzez działanie mineralokortykoidowe metyloprednizolon może podwyższać ciśnienie tętnicze i osłabiać działanie leków hipotensyjnych. Zwiększając wydalanie potasu, może nasilać także działanie glikozydów nasercowych. Metotreksat wpływa na działanie metyloprednizolonu poprzez synergistyczny wpływ na przebieg choroby, co pozwala na zmniejszenie dawki steroidu. Metyloprednizolon może częściowo hamować blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez leki zwiotczające, np. pankuronium. Równocześnie może nasilać reakcję na leki sympatykomimetyczne, np. salbutamol, fenoterol, co powoduje zwiększenie ich skuteczności. Możliwe jest również wystąpienie interakcji z lekami przeciwłękowymi oraz przeciwpsychotycznymi, głównie farmakokinetycznych, które należy oceniać indywidualnie.

Interakcje deksametazonu

Deksametazon osłabia działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antyvitamin K oraz leków hipoglikemizujących. Nasila działanie toksyczne glikozydów nasercowych, szczególnie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z uwagi na zwiększoną utratę potasu. Równoczesne stosowanie NLPZ powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego, jednak w przypadku deksametazonu jest ono najmniejsze w całej grupie GKS z uwagi na fakt, że deksametazon nie wykazuje działania mineralokortykoidowego. Fenobarbital, leki przeciwpadaczkowe, przeciwhistaminowe, ryfampicyna oraz efedryna, a także w mniejszym stopniu pseudoefedryna – osłabiają działanie deksametazonu. Z kolei estrogeny nasilają jego działanie.

GRZECH 5 – INTERAKCJE LEKÓW MUKOLITYCZNYCH, MUKOKINETYCZNYCH ORAZ PRZECIWKASZLOWYCH W PRAKTYCE LEKARZA OTOLARYNGOLOGA

Podczas stosowania leków wykrztuśnych (gwajfenezyna, sulfogwajakol, bromheksyna), mukokinetycznych (ambroksol) oraz mukolitycznych (erdosteina, acetylocysteina, karbocysteina), należy pamiętać, że preparaty cholinolityczne, w tym antyhistaminiki I generacji oraz sole wapnia, zmniejszają ich skuteczność. W przypadku podawania acetylocysteiny i antybiotyków beta-laktamowych stosowanych drogą doustną, należy zachować co najmniej 2 godzinny odstęp pomiędzy przyjmowaniem każdego z preparatów. W grupie leków prze-

ciwkaszlowych nie stwierdza się niekorzystnych interakcji w przypadku stosowania butamiratu i lewodropropizyny. W przypadku stosowania kodeiny i dekstrometorfanu, należy ocenić potencjalne interakcje farmakokinetyczne na poziomie izoenzymu 2D6 cytochromu P450, który metabolizuje te leki. Nie należy stosować jednocześnie leków o działaniu wykrztuśnym, mukolitycznym i mukokinetycznym z lekami przeciwkaszlowymi, w szczególności z kodeiną i dekstrometorfanem, które mogą niekorzystnie modyfikować strukturę wydzieliny oskrzelowej i zwiększać ryzyko powikłań. Kodeiny bezwzględnie nie wolno stosować u pacjentów do ukończenia 12. roku życia [8].

GRZECH 6 – STOSOWANIE NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH W SKOJARZENIU Z INNYMI LEKAMI O ZNA CZNYM RYZYKU NIEKORZYSTNYCH INTERAKCJI

NLPZ są jednymi z najczęściej stosowanych grup leków. Wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, co stanowi podstawę ich użycia w praktyce lekarza otolaryngologa. Warto pamiętać, że NLPZ mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z wieloma grupami leków, zmieniając przez to zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii [2, 3].

Najczęstsze interakcje NLPZ dotyczą:

- diuretyków (szczególnie pętlowych) – osłabienie działania diuretycznego, wzrost ryzyka nefrotoksyczności;
- beta-adrenolityków – NLPZ, hamując uwalnianie reniny, zmniejszają skuteczność beta-blokerów. Beta-blokery, szczególnie beta-1 selektywne nasilają swoje działanie poprzez stymulację syntezy prostacykliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (efekt hamowany przez NLPZ);
- klonidyny – NLPZ, zwiększając całkowity opór naczyń obwodowych, zmniejszają skuteczność tej grupy leków;
- antagonistów alfa-1 receptora – NLPZ mogą zmniejszać skuteczność tych leków, preparaty te indukują uwalnianie PgE2 i PgI2, które mogą być częściowo odpowiedzialne za wazodilatację;
- inhibitorów konwertazy angiotensyny – NLPZ hamują indukowane przez bradykininę uwalnianie PG, jakkolwiek NLPZ mogą zwiększać osoczowe stężenie ACEI, wypierając ACEI z połączeń z białkami; NLPZ zmniejszają efekt hipotensyjny i protekcyjny tej grupy leków w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego; równocześnie skojarzenie inhibitorów konwertazy

angiotensyny i NLPZ zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek;

- antagonistów receptora AT1 (sartany) – NLPZ zmniejszają efekt hipotensyjny tej grupy leków, skojarzenie to zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek;
- spironolaktonu – jednoczesne stosowanie NLPZ i spironolaktonu powoduje 7-krotny wzrost ryzyka krwawienia ze strony przewodu pokarmowego [1, 2];
- leków roślinnych i suplementów diety zawierających wyciągi z miłorzębu japońskiego, żeń-szenia, czosnku oraz palmy sabałowej; interakcje pomiędzy wymienionymi wyciągami roślinnymi i NLPZ skutkują wzrostem ryzyka wystąpienia krwawień;
- standaryzowanego wyciągu z pomidorów (ZAAX) – z uwagi na działanie przeciwplatek stosowanie tego wyciągu łącznie z NLPZ zwiększa ryzyko krwawień;
- leków i suplementów zawierających kwasy omega-3 – interakcja ta zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień;
- leków przeciwplatekowych (kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu, prasugrelu, tikagreloru); w przypadku ich łącznego podawania z NLPZ wzrasta ryzyko krwawień; warto przypomnieć, że deksketoprofen i ketoprofen nie wchodzi w niekorzystne interakcje z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach przeciwplatekowych;
- leków przeciwzakrzepowych – antywitamiны K (acenokumarol, warfaryna), dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu; ich łączne podawanie z NLPZ zwiększa ryzyko krwawień; w przypadku acenokumarolu i warfaryny zaleca się częstsze monitorowanie INR. Natomiast w przypadku stosowania dabigatranu (2x110 mg), rywaroksabanu (1x15 mg), apiksabanu (2x2,5 mg) zaleca się rozważenie redukcji ich dawki do wielkości podanej w nawiasach.

GRZECH 7 – STOSOWANIE W LECZENIU SUPLEMENTÓW DIETY ZAMIAST PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W ostatnich latach obserwujemy hiperdynamiczny wzrost sprzedaży suplementów diety. Niestety coraz częstsze stosowanie tych preparatów, stwarza zagrożenie związane z możliwością indukowania przez nie działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji. Co więcej – z praktyki wynika, że zarówno pacjenci, jak i co gorsza lekarze, nie do końca rozróżniają, który z preparatów dostępnych na rynku jest produktem leczniczym, a który suplementem diety.

Obecnie nie dysponujemy dobrą definicją suplementu diety. Akceptowane przez badaczy jest traktowanie ich jako produktów stanowiących źródło skoncentrowanych składników odżywczych

i innych, które wykazują działanie fizjologiczne. W przypadku suplementów nie są jednak wyznaczane parametry farmakokinetyczne, takie jak biodostępność czy profil farmakokinetyczny, co w przypadku produktów leczniczych jest niezbędne do wnioskowania zarówno co do dawki, jaką należy stosować, jak i co do częstości jej podawania. W przypadku suplementów z uwagi na brak informacji na temat farmakokinetyki, nie ma również danych na temat ich profilu toksykodynamicznego, co pośrednio jest związane z faktem braku uwzględnienia konsekwencji niekorzystnych interakcji, jakie mogą zachodzić pomiędzy suplementami oraz suplementami i równocześnie stosowanymi lekami. Wzajemne interakcje pomiędzy produktami leczniczymi a suplementami diety mogą być niebezpieczne, stąd też zalecenie, że jeżeli nie musimy, nie powinniśmy spożywać suplementów, natomiast jeżeli zażywamy leki i chcemy przyjmować suplementy każdorazowo upewnijmy się, czy pomiędzy nimi nie zachodzą niebezpieczne interakcje. W przypadku stosowania

suplementów diety opartych na wyciągach roślinnych musimy zawsze zakładać możliwość występowania niekorzystnych interakcji z przyjmowanymi jednocześnie lekami.

Na koniec warto zwrócić uwagę jeszcze na jedną kwestię. W aptekach często dochodzi do zamieniania przepisanych przez lekarza produktów leczniczych na inne, a niekiedy nawet na suplementy diety. O ile prawo dopuszcza zamienianie leku refundowanego na tańszy odpowiednik, o tyle praktyka zamieniania produktu leczniczego na suplement diety jest niezgodna z prawem.

Jak widać z przedstawionych faktów – wybór leku w praktyce klinicznej nie może być przypadkowy. Powinien zakładać nie tylko skuteczność leczenia, ale także niebezpieczeństwa wynikające z działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji leków [8].

PIŚMIENNICTWO

1. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL et al. *Pharmacotherapy Handbook*, McGrawHill, New York 2015
2. Kostka- Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej [Drug interactions in clinical practice]*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warsaw 2011,
3. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. (eds.) *Farmakoterapia bólu [Pharmacotherapy of pain]*, Termedia Poznań 2014
4. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2014*, Lloyd-Reinhold Communications, Dorsington 2014
5. Hochadel MA. *Mosby's Drug Reference for Health Professions*. Elsevier, St Louis 2016
6. Preston CL. *Stockley's Drug Interactions 2015*. Pharmaceutical Press, London 2014
7. Hansten PD, Horn JR. *Top 100 Drug Interactions 2016*. H&H Publications, Freeland 2016
8. Woron J, Kostka-Trąbka E. Znaczenie interakcji leków dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii w otolaryngologii [*Drug interactions and the efficiency and safety of pharmacotherapy in otolaryngology*]. *Otolaryngologia* 2003, 2 (2), 73-78.

Word count: 4100 Tables: 3 Figures: — References: 8

Access the article online: DOI: 10.5604/00306657.1205273 Full-text PDF: www.otolaryngologypl.com/fulltxt.php?ICID=1205273

Corresponding author: Jarosław Woron; Department of Clinical Pharmacology, Chair of Pharmacology, Faculty of Medicine of the Jagiellonian University Medical College in Kraków; e-mail: j.woron@medi-pharm.nazwa.pl

Copyright © 2016 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Woron J., Lorkowska-Zawicka B., Dobrowolska E., Serednicki W.: Practical aspects of drug interactions in the pharmacotherapy in otolaryngology, or the seven cardinal sins of pharmacological treatment in otolaryngological practice; *Otolaryngol Pol* 2016; 70 (4): 1-9